

鲍曼不动杆菌生物膜耐药机制及防治进展

王丽英 王凌峰

【摘要】 目前, 鲍曼不动杆菌的多重耐药性在世界范围内暴发流行并有愈演愈烈的趋势, 尤其在重症监护病房及烧伤病房, 泛耐药鲍曼不动杆菌被称为 21 世纪革兰阴性菌的“MRSA”、“超级细菌”, 近几年研究表明这与致病菌形成生物膜有关。本文对近几年鲍曼不动杆菌感染现状、生物膜形成、耐药机制及其防治等方面的研究现状进行综述。

【关键词】 鲍氏不动杆菌; 生物膜; 耐药机制

Acinetobacter baumannii biofilm resistance mechanisms and prevention and control of progress

Wang Liying, Wang Lingfeng. Department of Burn, The Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Baotou 010110, China

Corresponding author: Wang Lingfeng, Email: wlf7413@vip.sina.com

【Abstract】 At present, the multiple drug resistance of *acinetobacter baumannii* outbreak worldwide and has intensified the trend, especially in the intensive care unit and burn ward, generic drug resistant *acinetobacter baumannii* known as the 21st century gram-negative bacterium "MRSA", "uperbugs", in recent years, researches have shown that this is associated with pathogenic bacteria to form biofilms. In this paper, the status of *acinetobacter baumannii* infection in recent years, biofilm formation, resistance mechanism and summarized the research status of prevention and cure.

【Key words】 *Acinetobacter baumannii*; Biofilms; Resistance mechanisms

鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*, Ab) 是非发酵糖的革兰阴性杆菌, 普遍存在于自然界和人体, 是医院感染最常见的机会致病菌之一。近年来在临床分离的致病菌中鲍曼不动杆菌逐年增多, 在烧伤病房高达 90%, 且多重耐药菌株增多^[1]。对常用抗生素的耐药率达 84.96%^[2], 鲍曼不动杆菌感染后死亡率逐年增高, 在 ICU 患者中的死亡率达 10%~43%^[3]。美国疾病控制和预防中心的专家估计, 65% 的人类感染都与生物膜细菌感染有关。临床监测出 42% 的菌株能形成生物膜, 其中 73% 鲍曼不动杆菌显示多药耐药性^[4]。

一、鲍曼不动杆菌生物膜的形成及耐药机制

细菌在生长过程中为适应生存环境吸附于惰性或活性材料表面形成细菌生物膜^[5] (bacterial biofilm, BBF), 生物膜是细菌与浮游状态相对应的生长方式, 其生物学特性与浮游菌显著不同, 其

生长方式具有结构性、协调性和功能性, 保护膜内的细菌, 使抗菌药物难以发挥作用, 从而造成感染慢性化或反复发作, 难以治愈, 甚至发展成脓毒症^[6]。BBF 的形成是一个动态过程, 细菌首先要黏附于人体组织或物体表面, 然后通过“酰化同丝氨酸内酯”^[7] 分子进行相互间的信息交流, 引来同类细菌聚集, 同时细菌分泌胞外多糖 (extracellular polysaccharide, EPS) 形成微菌落, 多个微菌落互相融合, 形成彼此之间有液体通道相连的成熟的生物膜, 成熟的生物膜部分脱落或释放浮游细菌, 这些浮游菌遇适宜环境继续附着、成熟, 形成生物膜。Feng 等^[8] 使用一个自动流细胞系统与微流控通道连接到一个成像系统, 清楚地观察到鲍曼不动杆菌生物膜在玻璃上的循环过程。上述阶段反复循环, 造成反复感染。

1. 生物膜内细菌独特基因的表达: 鲍曼不动杆菌生物膜内细菌有 50% 以上能表达与浮游细菌不同的特异性蛋白产物, 产生生物膜独特表型。鲍曼不动杆菌的生物膜形成与金属离子、质粒、转座子和整合子等基因以及外膜蛋白的表达水平上调有关^[9], 有报道称在生物膜的密闭系统中, 生物信号诱导的基因表达水平可以提高 20 倍。鲍曼不动杆

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.05.035

作者单位: 010110 包头, 内蒙古医科大学第三附属医院烧伤科 内蒙古烧伤研究所[王丽英 (2011 级在读研究生)、王凌峰]

通讯作者: 王凌峰, Email: wlf7413@vip.sina.com

菌在生物膜状态下 *intI1* mRNA 的表达上调, I 类整合子与 16S rRNA 甲基化酶基因共同促进基因的移动、传播, 使细菌高表达生物膜相关基因序列; 鲍曼不动杆菌的基因 *csuC*、*csuD*、*csuE*、*ompA*、*blaPER-1*、*abal*^[10]、菌毛合成系统的全部 6 个基因^[11]、新的基因型 ST25 和 ST78^[12]在鲍曼不动杆菌生物膜黏附及形成起重要作用; 向军等^[13]提出鲍曼不动杆菌临床菌株生物膜形成能力和厚度增加可能与 *pgaB* 转录水平增高有关, 且群体感应基因 *abal* 的表达可能提高 *pgaB* 基因的表达, 从而导致细胞外基质和生物膜的形成, 提高鲍曼不动杆菌耐药性; 但有学者认为 *AbaI* 基因广泛存在于鲍曼不动杆菌临床菌株中, 不是鲍曼不动杆菌生物膜形成的唯一决定因素^[14]。膜蛋白 *Bap*^[15]的表达, 其主要维持外膜的完整性; 核糖核酸酶 T2 蛋白家族能促进鲍曼不动杆菌的黏附和能动性, 促进生物膜的形成^[16]。有人认为鲍曼不动杆菌生物膜形成能力与基因型之间无明显相关性, 生物被膜的形成可能受其他遗传因素或环境因素调控^[17]。鲍曼不动杆菌生物膜耐药机制产生的基因原因及与基因的关系, 目前仍无最终结论, 有待进一步研究。

2. 生物膜渗透屏障作用: EPS 在生物膜的形成和发病机制起着重要作用, 其主要成分藻酸盐与固定在生物膜上的抗生素水解酶共同作用, 阻碍抗菌药物进入细菌内膜靶点, 降低抗生素的抗菌作用^[18]。EPS 大多带负电荷, 会吸收多肽链中带正电荷的氨基侧链, 阻碍了亲水性的抗生素渗透入菌体, 杀菌能力显著降低, 这也是细菌形成生物膜后细菌不易被清除的原因。多重耐药菌株鲍曼不动杆菌存在 O-糖基化 (O-glycosylation) 系统和胶囊合成, 其在生物膜的形成, 抵制抗生素至关重要, 若 *PglC* 诱变, 初始糖基转移酶阻止糖蛋白和胶囊的合成, 导致异常的小鼠的生物膜结构和毒力减轻各菌体之前可以通过共享多糖来降低了细菌细胞的遗传和代谢负担, 增强细菌活性^[19-20]。

3. 生物膜内部生存环境改变: 生物膜的典型特点就是营养物质浓度的微阶梯梯度, 此特点同其抗药性息息相关。不少研究显示, 鲍曼不动杆菌由于生物膜的存在, 膜内缺乏营养和氧, 致膜内外细菌生长速度不同, 在使用抗生素治疗时, 膜外生长快速的细菌最敏感, 首先被杀死, 膜内生长缓慢者敏感性下降, 进入“冬眠”状态^[21], 待药物停止作用后, 残存细菌利用死亡细菌作为营养源迅速繁殖形

成新的生物膜, 使感染反复发作。另外, 膜内外 pH 值也有显著差异, 其主要原因是酸性代谢产物的积聚使药物的敏感性降低, 渗透压的改变使细菌外膜蛋白的比例改变, 致生物膜对抗生素的渗透性降低^[22]。这些因素都可能是鲍曼不动杆菌导致多重耐药的重要原因。

4. 生物膜传感效应: 细菌通过分泌一种或者几种小分子量的化学信号分子相互交流、感应、转运、协调群体行为, 这一系列行为被称为群体感应 (Quorum Sensing, QS)。QS 系统广泛分布于细菌中, 呈现出多样性和复杂性。鲍曼不动杆菌生物膜的形成受由乙酰丝氨酸 (N-acyl-homoserine lactones, AHLs) 分子所诱导的 QS 系统的调节, 通过单个细菌产生的 AHL 分子进行细菌间的信息交流, 引起同类细菌的大量聚集。当细菌数达到临界水平, AHL 成为有效的感应信号, 促使大量多糖细胞间黏附素的产生, 将微生物包埋其中就形成了生物膜^[23]。而 Stacy 等^[24]证实鲍曼不动杆菌在衰减的群体感应中使用的是非 N-酰基丝氨酸内酯, 细菌通过 QS 系统可以在同种间进行相互协调, 也能感知其他种间细菌数量来调控自身行为, 不同菌种间相互影响, 造成多重感染。Liou 等^[25]证实传感器激酶 *BfmS* 也与生物膜形成相关, 当传感器激酶 *BfmS* 缺乏时, 生物膜的形成明显减少, 这为进一步研究防治生物膜提供了一个新的理论。

5. 免疫逃避: 鲍曼不动杆菌形成生物膜后可以逃避机体的免疫作用, 表现在其形成生物膜后由它诱导的补体转化、中性粒细胞呼吸、巨噬细胞吞噬作用都显著地降低^[26], 使生物膜中鲍曼不动杆菌得以在藻酸盐的庇护下生长而不易被清除; 同时生物膜细菌可刺激机体产生更多的抗体, 易与相应的可溶性抗原形成免疫复合物来损伤周围的机体组织, 使损伤加重。

总之, 鲍曼不动杆菌生物膜耐药性不是单一的, 而是由多种机制综合形成的, 目前尚未完全阐明, 随着相关研究的进一步深入, 生物膜耐药性机制将更为清晰。

二、鲍曼不动杆菌生物膜耐药机制的防治

随着鲍曼不动杆菌检出率和耐药率的增高, 鲍曼不动杆菌生物膜越来越受到学者的关注, 如何解决其生物膜的耐药问题成为目前研究的热点, 有学者认为抑制细菌信号传递系统和调控相关的活化基因^[23], 防治生物膜形成是消灭鲍曼不动杆菌生物

膜最有希望的突破口,对已形成的生物膜应及时破坏。

1. 抑制鲍曼不动杆菌生物膜的形成:鲍曼不动杆菌生物膜的形成与成熟离不开微生物对载体表面的黏附以及微生物之间的共聚,所以抑制细菌的初始黏附和聚集比较关键。应用新型材料如亲水的高分子材料及导管表面涂覆银离子、氯己定^[27]、二氧化钛纳米颗粒、水凝胶涂覆离子型氟塑料等抑制鲍曼不动杆菌的定植,防治其生物膜的形成^[28];以鲍曼不动杆菌的EPS为抗原制备单克隆抗体,破坏EPS,可以减低细菌的黏附能力,还能增加对抗生素对生物膜的渗透性;削弱或者摧毁鲍曼不动杆菌的QS系统不会影响鲍曼不动杆菌的个体生长,却能阻断鲍曼不动杆菌之间的群体交流,使鲍曼不动杆菌不能作为一个群体来调控生物膜的形成,有效提高抗生素和免疫系统对的杀灭和清除作用,氯氰碘柳胺、青霉素次级代谢产物棒曲霉素和青霉酸、卤代呋喃酮、甲基链烷酸盐、大蒜提取物、红藻、葡萄柚汁等能通过不同机制破坏QS系统^[28-29];研究发现c-di-GMP是鲍曼不动杆菌信号转导过程中重要的第二信使,在生物膜的形成过程中发挥重要作用,低浓度的外源性c-di-GMP有助于运动性和毒性因子的产生,防止细菌黏附,抑制鲍曼不动杆菌生物膜的形成能力^[30],但高浓度的c-di-GMP能促进生物膜形成^[31],c-di-GMP对鲍曼不动杆菌生物膜的作用,需要更深层次的研究。气态一氧化氮(gNO)在应用24h后能有效抑制鲍曼不动杆菌生物膜的形成,gNO释放的作用依赖时间和速度,比其他当前使用的抗菌药物更有效^[32];抗菌肽Kappacin、抗菌肽LL-37及片段^[33]、生物膜退化酶、丝氨酸蛋白酶PKF^[34]、quorum-quenching内酯酶^[35]可清除鲍曼不动杆菌生物膜基质的同时并杀死膜内细菌。在急性感染时,应用不同方式抑制鲍曼不动杆菌生物膜的同时,应根据细菌的药物敏感性合理使用抗生素^[36],既延缓耐药,又不给感染转入慢性的机会,使之难以形成生物膜。

2. 破坏已形成的鲍曼不动杆菌生物膜:成熟的生物膜比浮游菌的耐药性强10~1000倍,鲍曼不动杆菌生物膜形成后更加难以清除,所以如何破坏鲍曼不动杆菌生物膜使其重新对抗生素敏感显得十分重要。大环内酯类药物对生物膜有破坏作用,小剂量十四、十五环大环内酯类药物如红霉素、克拉霉素、罗红霉素、阿奇霉素、磷霉素^[37]可破坏鲍

曼不动杆菌生物膜结构,促进敏感抗菌药物的渗透,故对于形成鲍曼不动杆菌生物膜的难治性感染应采用敏感抗生素和小剂量大环内酯类药物联用效果比较理想;乙醇、氯化钠和大豆油、氯化十六烷吡啶结合,能破坏鲍曼不动杆菌生物膜^[38];电流、超声震荡、高频脉冲、加热等物理方法可以破坏成熟的鲍曼不动杆菌生物膜来提高抗生素对细菌的敏感性:低频率(0.4 MHz)超声能促进氧分子和营养物质在生物膜中穿透,同时加快细菌代谢产物排出,致使低代谢细菌复苏,恢复对抗生素的敏感性^[39]。中草药可抑制鲍曼不动杆菌生物膜的形成,与抗生素联用能增强抗生素的抗菌能力,近年来单味中药、中药复方制剂、中药有效成分单体及其衍生物都取得了一定成果,金银花、五味消毒散、双黄连、五倍子醇提取液、人参单体^[40-42]等有抑制或破坏生物膜的作用;噬菌体AB7-IBB1、AB7-IBB2、低分子聚合物低聚糖海藻酸(OligoG)^[27,43-45]可以促进生物膜的解离、分散;纳米颗粒可以克服现有的耐药机制,包括减少药物的吸收,抑制鲍曼不动杆菌生物膜的形成^[46]。免疫增强剂转移因子、丙种球蛋白、胸腺喷丁、左旋咪唑等能提高机体对形成BBF细菌的清除能力。

综上所述,鲍曼不动杆菌感染现状不容乐观,对形成生物膜的鲍曼不动杆菌感染预防和治疗是一项综合且艰巨的任务。我们要强化以防为主,防治结合的理念,加强防范,合理使用抗生素,结合各种方法来防治鲍曼不动杆菌的生物膜形成,对形成的生物膜及时清除,并进一步研究探讨BBF耐药机制特别是基因方向的机制,才能更有效地治疗鲍曼不动杆菌造成的各种感染。

参 考 文 献

- [1] Wang LF, Li JL, Ma WH, et al. Drug resistance analysis of 1914 bacterial strains isolated from burn patients[J]. Genet Mol Res, 2014.
- [2] Ma MY, Xu J, Yu N, et al. Analysis of drug resistance of *Acinetobacter baumannii* and its related factors in ICU[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2013, 25(11): 686-689.
- [3] Chopra T, Marchaim D, Awali RA, et al. Epidemiology of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii* and impact of drug resistance to both carbapenems and ampicillin-sulbactam on clinical outcomes[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(12): 6270-6275.
- [4] Gurung J, Khyriem AB, Banik A, et al. Association of biofilm production with multidrug resistance among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from intensive care unit[J]. Indian J Crit Care Med, 2013, 17(4): 214-218.
- [5] Archer NK, Mazaitis MJ, Costerton JW, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms: properties, regulation, and roles in human disease[J].

- Virulence, 2011, 2(5): 445-459.
- [6] 王凌峰. 要重视难愈性创面的基础与临床研究[J/CD]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2012, 7(4): 4-6.
- [7] Bhargava N, Sharma P, Capalash N. N-acyl homoserine lactone mediated interspecies interactions between *A. baumannii* and *P. aeruginosa*[J]. Biofouling, 2012, 28(8): 813-822.
- [8] Feng SH, Stojadinovic A, Izadjoo M, et al. Distinctive stages and strain variations of *A. baumannii* biofilm development under shear flow[J]. J Wound Care, 2013, 22(4): 173-174, 176-178, 180-181.
- [9] Rumbo-Feal S, Gómez MJ, Gayoso C, et al. Whole transcriptome analysis of *Acinetobacter baumannii* assessed by RNA-sequencing reveals different mRNA expression profiles in biofilm compared to planktonic cells[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72968.
- [10] Dong R, Guan C, Hu D, et al. The correlation study on antimicrobial resistance and biofilm related genes in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2013, 25(8): 493-494.
- [11] Wei X, Shen D, Luo Y, et al. Molecular Mechanism of Biofilm Formation in *Acinetobacter baumannii*[J]. Chinese Journal of Nosocomiology 2010, 18(21) 2735-2738.
- [12] Giannouli M, Antunes LC, Marchetti V, et al. Virulence-related traits of epidemic *Acinetobacter baumannii* strains belonging to the international clonal lineages I-III and to the emerging genotypes ST25 and ST78[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 282.
- [13] Xiang J, Sun Z, Yang XG, et al. Changes in expression of gene *aba I* in biofilm of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from burn patients[J]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi, 2012, 28(2): 101-105.
- [14] 张珊, 张莉萍. 鲍曼不动杆菌临床生物膜形成能力的研究[J]. 中国微生物杂, 2011, 23(12): 1107-1109.
- [15] Goh HM, Beatson SA, Totsika M. Molecular analysis of the *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein[J]. Appl Environ Microbiol, 2013, 79(21): 6535-6543.
- [16] Jacobs AC, Blanchard CE, Catherman S. An Ribonuclease T2 Family Protein Modulates *Acinetobacter baumannii*[J]. Abiotic Surface Colonization, 2014, 9(1): e85729.
- [17] 张旭燕, 马德贵. 鲍曼不动杆菌生物被膜形成能力与基因型关系的研究[J]. 北京医学, 2011, 33(9)728-730.
- [18] Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2008, 322: 107-131.
- [19] Lees-Miller RG, Iwashkiw JA, Scott NE. A common pathway for O-linked protein-glycosylation and synthesis of capsule in *Acinetobacter baumannii*[J]. Mol Microbiol, 2013, 89(5): 816-830.
- [20] Cuccui J, Wren BW. Bacteria like sharing their sweets[J]. Mol Microbiol, 2013, 89(5): 811-815.
- [21] Barth VC Jr, Rodrigues BÁ, Bonatto GD, et al. Heterogeneous persister cells formation in *Acinetobacter baumannii*[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e84361.
- [22] Djeribi R, Boucherit Z, Bouchloukh W, et al. A study of pH effects on the bacterial surface physicochemical properties of *Acinetobacter baumannii*[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2013, 102: 540-545.
- [23] Bitrian M, Solari CM, González RH, et al. Identification of virulence markers in clinically relevant strains of *Acinetobacter* genospecies[J]. Int Microbiol, 2012, 15(2): 79-88.
- [24] Stacy DM, Welsh MA, Rather PN, et al. Blackwell HE. Attenuation of quorum sensing in the pathogen *Acinetobacter baumannii* using non-native N-Acyl homoserine lactones[J]. ACS Chem Biol, 2012, 7(10): 1719-1728.
- [25] Liou ML, Soo PC, Ling SR, et al. The sensor kinase BfmS mediates virulence in *Acinetobacter baumannii*[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2013.
- [26] Thurlow LR, Hanke ML, Fritz T, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms prevent macrophage phagocytosis and attenuate inflammation in vivo[J]. Immunol, 2011, 186(11): 6585-6596.
- [27] Jamal MA, Rosenblatt JS, Hachem RY. Prevention of biofilm colonization by gram-negative bacteria on minocycline-rifampin-impregnated catheters sequentially coated with chlorhexidine[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(2): 1179-1182.
- [28] 王凌峰, 李俊亮. 难愈性创面与细菌的探讨[J/CD]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2012, 7(4): 7-11.
- [29] Nidadavolu P, Amor W, Tran PL, et al. Garlic ointment inhibits biofilm formation by bacterial pathogens from burn wounds[J]. J Med Microbiol, 2012, 61(Pt 5): 662-671.
- [30] Sambanthamoorthy K, Luo C, Pattabiraman N, et al. Identification of small molecules inhibiting diguanylate cyclases to control bacterial biofilm development[J]. Biofouling, 2014, 30(1): 17-28.
- [31] 管文静, 吴茂森, 何晨阳. c-di-GMP 信号途径对细菌致病性作用[J]. 微生物学通报, 2009, 36(3): 427-431.
- [32] Sulemankhil I, Ganopolsky JG, Dieni CA, et al. Prevention and treatment of virulent bacterial biofilms with an enzymatic nitric oxide-releasing dressing[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(12): 6095-6103.
- [33] Feng X, Sambanthamoorthy K, Palys T, et al. The human antimicrobial peptide LL-37 and its fragments possess both antimicrobial and antibiofilm activities against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Peptides, 2013, 49: 131-137.
- [34] King LB, Pangburn MK, McDaniel LS, et al. Serine protease PKF of *Acinetobacter baumannii* results in serum resistance and suppression of biofilm formation[J]. J Infect Dis, 2013, 207(7): 1128-1134.
- [35] Chow JY, Yang Y, Tay SB, et al. Yew WS Disruption of Biofilm Formation by the Human Pathogen *Acinetobacter baumannii* using Engineered Quorum-quenching Lactonases[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013.
- [36] 王爱玲, 学华. 鲍曼不动杆菌临床分布及对抗菌药物敏感性分析[J]. 中国当代医药, 2011, 18(20): 80-81.
- [37] Ozbek B, Mataraci E. In vitro effectiveness of colistin, tigecycline and levofloxacin alone and combined with clarithromycin and/or heparin as lock solutions against embedded *Acinetobacter baumannii* strains[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(4): 827-830.
- [38] Hwang YY, Ramalingam K, Bienek DR, et al. Antimicrobial activity of nanoemulsion in combination with cetylpyridinium chloride in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(8): 3568-3575.
- [39] Karosi T, Sziklai I, Csomor P. Low-frequency ultrasound for biofilm disruption in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: in vitro pilot study[J]. Laryngoscope, 2013, 123(1): 17-23.
- [40] 何敏. 金银花对细菌生物膜的抑制作用及其化学成分研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2011.
- [41] Wong RW, Hägg U, Samaranyake L, et al. Antimicrobial activity of Chinese medicine herbs against common bacteria in oral biofilm. A pilot study[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2010, 39(6): 599-605.
- [42] 曾祥萍. AL-1 单用及联合用药对铜绿假单胞菌生物膜形成的抑制作用及其作用机理研究[D]. 广州: 暨南大学, 2011.

- [43] Yele AB, Thawal ND, Sahu PK, et al. Chopade BA. Novel lytic bacteriophage AB7-IBB1 of *Acinetobacter baumannii*: isolation, characterization and its effect on biofilm[J]. Arch Virol, 2012, 157(8): 1441-1450.
- [44] Thawal ND, Yele AB, Sahu PK, et al. Effect of a novel podophage AB7-IBB2 on *Acinetobacter baumannii* biofilm[J]. Curr Microbiol, 2012, 65(1): 66-72.
- [45] Powell LC, Sowedan A, Khan S, et al. The effect of alginate oligosaccharides on the mechanical properties of Gram-negative biofilms[J]. Biofouling, 2013, 29(4): 413-421.
- [46] Pelgrift RY, Friedman AJ. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(13/14): 1803-1815.

(收稿日期: 2014-01-21)

(本文编辑: 戚红丹)

王丽英, 王凌峰. 鲍曼不动杆菌生物膜耐药机制及防治进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(5): 970-974.

